



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

En contexte de chirurgie abdominale carcinologique majeure, est-il possible de déterminer des seuils de ferritine et de coefficient de saturation de la transferrine associés à la survenue de transfusion et de complications post-opératoires ?

Présentée et soutenue publiquement le 22 Novembre 2022 à 16 heures
au Pôle Recherche
par Erwan **LELLINGER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Monsieur le Docteur Maxence HUREAU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sophia VOEDTS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	6
Résumé	8
I - Introduction.....	10
II - Physiopathologie du métabolisme du fer.....	13
III - Matériels et Méthodes	15
1) Type et lieu d'étude	15
2) Critères et périodes d'inclusion	15
3) Critères d'exclusion	16
4) Critères de jugement	16
5) Facteurs de risque de complications post-opératoires	16
6) Facteurs de risque de transfusion	17
7) Autres données recueillies	17
8) Mode de recueil des données	17
9) Plan d'analyse des données.....	18
10) Analyse statistique.....	18
11) Considérations éthiques et réglementaires	19
IV - Résultats	20
1) Description des patients	20
2) Facteurs de risque de complications post-opératoires	22

3) Facteurs de risque de transfusion per- et post-opératoire	25
V - Discussion.....	28
1) Principaux résultats	28
2) Limites de l'étude.....	28
3) Points forts de l'étude	29
4) Complications post-opératoires	30
5) Intérêt de la supplémentation martiale ?.....	31
6) Balance bénéfice-risque de la supplémentation martiale intra-veineuse	33
7) De l'intérêt de limiter la transfusion sanguine	34
8) Des parcours de soins ambulatoires ?	35
9) Un nouveau marqueur d'intérêt : l'hepcidine	36
VI – Conclusion	37
Annexes.....	38
Références bibliographiques	39

Liste des abréviations

ASA	American Society of Anesthesiologists
ASE	Agents Stimulants l'Erythropoïèse
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CGR	Concentré de Globules Rouges
CHIP	Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CM	Carence Martiale
CMA	Carence Martiale Absolue
CMF	Carence Martiale Fonctionnelle
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP	C-Reactive Protein
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
DPO	Data Protection Officer
EFS	Etablissement Français du Sang
ESMO	European Society of Medical Oncology
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio
MDRD	Modified Diet in Renal Disease

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBM	Patient Blood Management
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
TP	Taux de Prothrombine

Résumé

Objectif : L'anémie ferriprive est associée à un risque accru de complications post-opératoires et de transfusion péri-opératoire. La carence martiale (CM) sans anémie concomitante semble également associée à plus de complications et de transfusion. Toutefois, en chirurgie carcinologique, la CM « isolée » est plus difficile à diagnostiquer du fait des anomalies du métabolisme du fer liées à l'inflammation. L'objectif de notre étude était de déterminer si la ferritine et/ou le coefficient de saturation de la transferrine (CST) sont des facteurs de risque de complications post-opératoires et/ou de transfusion péri-opératoire chez les patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique abdominale majeure afin de proposer une nouvelle définition de la CM dans cette population.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique (service de chirurgie digestive de l'Hôpital Huriez et service de chirurgie gynécologique de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille). Cinq-cent-seize patients inclus entre 2012 et 2021, ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique majeure (urologique, hépatique, oeso-gastrique, pancréatique, colo-rectale, cytoréduction-CHIP ou gynécologique).

Résultats : Concernant les complications post-opératoires, les facteurs associés retrouvés en analyse multivariée sont l'hémoglobine préopératoire, la durée d'intervention et les pertes sanguines.

Concernant la transfusion per- et post-opératoire, les facteurs associés retrouvés en analyse multivariée sont l'hémoglobine préopératoire, le sexe féminin, les scores ASA 3 et 4 et les pertes sanguines.

En analyse multivariée, la ferritine et le CST n'étaient pas associées à la survenue de complication post-opératoire ni à la transfusion per et post-opératoire.

Conclusion : Au vu de cette étude, il n'est pas possible de définir des seuils de CM applicables à cette population.

Mots clés : anémie, carence martiale, chirurgie carcinologique majeure, morbidité péri-opératoire, Patient Blood Management, transfusion péri-opératoire.

I - Introduction

L'anémie est une pathologie fréquente : en 2010, sa prévalence était estimée à 32,9% en population générale (1). En contexte oncologique, l'étude ECAS retrouvait une prévalence entre 39,3% et 67%, allant jusqu'à 75% en cas de traitement par chimiothérapie (2). Ceci peut s'expliquer par de nombreux facteurs : anomalies du métabolisme du fer (séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial (3,4), diminution de l'absorption duodénale du fer), carence martiale absolue (CMA) secondaire à des saignements tumoraux, inhibition de différenciation et de prolifération des progéniteurs (5,6), diminution de sécrétion et d'activité de l'érythropoïétine (7), augmentation de l'érythrophagocytose liée à l'inflammation, diminution de la durée de vie des globules rouges en contexte inflammatoire chronique (8,9), ou encore cytotoxicité des chimiothérapies.

En chirurgie, il existait une prévalence de 42,8% sur une cohorte de 310.311 patients de chirurgie non cardiaque (10). En 2015, Muñoz et *al.* retrouvaient une prévalence moyenne de l'anémie préopératoire de 35%, variant entre 10,5 et 47,9% selon les études et le type de chirurgie (11).

L'anémie préopératoire est un facteur de risque reconnu de transfusion péri-opératoire, de complications post-opératoire, de surmortalité, d'augmentation de la durée de séjour en soins intensifs et de la durée de séjour hospitalière, et est également responsable de surcoûts (10–16).

La carence martiale est un facteur de risque de survenue d'anémie et également l'étiologie la plus fréquemment retrouvée (1). Elle est présente chez 37 à 61% des patients insuffisants cardiaques chroniques (17–19), 24 à 85% des patients

insuffisants rénaux chroniques (20) et 13 à 90% des patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin (21).

Le rôle du fer est central dans l'hématopoïèse mais également pour de nombreuses fonctions non hématologiques comme la tolérance à l'effort, la thermorégulation, les capacités cognitives ou encore les fonctions immunes (22).

En contexte chirurgical, la carence martiale est associée à de nombreuses conséquences négatives. En chirurgie cardiaque, elle est associée entre autres à un risque majoré d'anémie, de transfusion, de fatigue post-opératoire, de complications post-opératoires et de mortalité (23–25). En chirurgie non cardiaque, elle est associée à des durées de séjour augmentées et à plus de complications, notamment infectieuses (26,27).

Dans le but de dépister et de traiter l'anémie ferriprive ainsi que la carence martiale, des stratégies de prise en charge ont été publiées au sein de recommandations en oncologie médicale (28), en chirurgie générale (29–31) mais également pour les pathologies inflammatoires chroniques (21). Cependant, il n'existe pas de recommandations en contexte de chirurgie carcinologique. Les définitions de la carence martiale ne sont pas homogènes entre les différentes populations (28,29), et nous cherchons donc à mettre en évidence une définition de la carence martiale en chirurgie abdominale carcinologique.

Les modifications du métabolisme du fer en contexte carcinologique ne permettant pas d'appliquer les recommandations de Patient Blood Management (PBM) existantes à cette population, le but de ce travail était de chercher d'éventuels

seuils de Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) et de ferritine associés à la survenue de complications et de transfusion dans une population de patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale majeure en contexte carcinologique.

II - Physiopathologie du métabolisme du fer

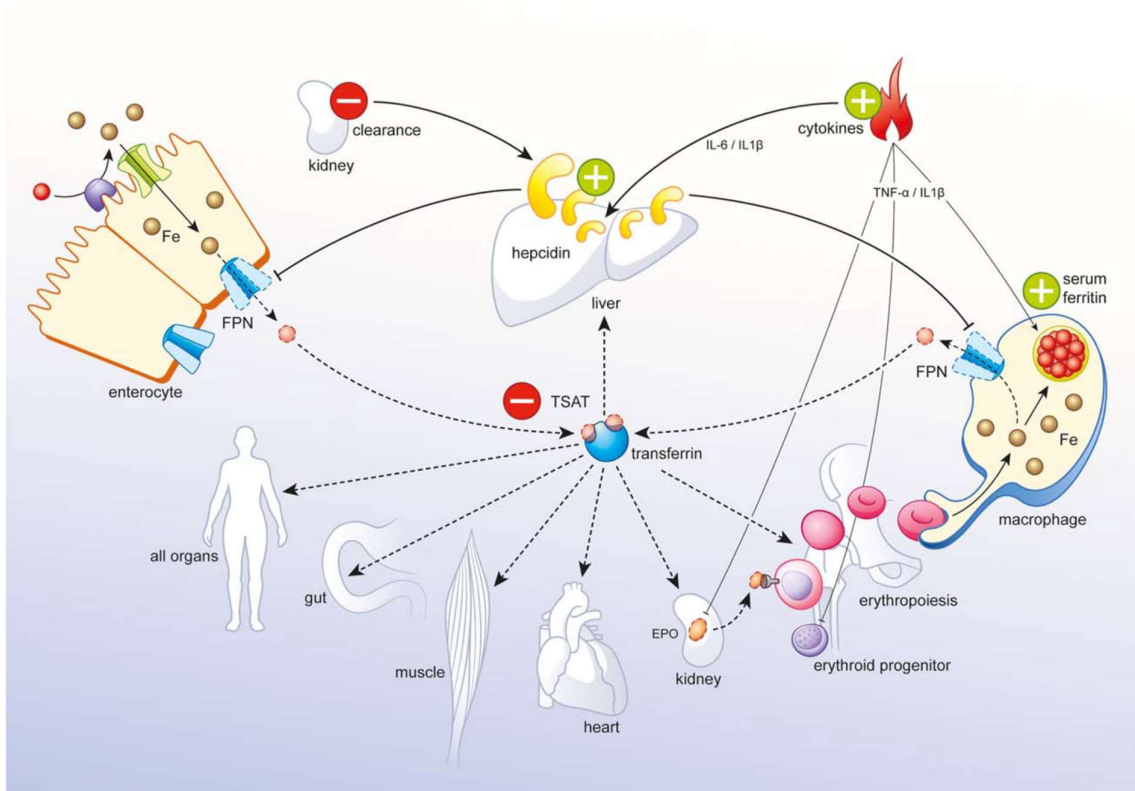
Le fer est un oligoélément essentiel à la physiologie humaine, avec un contenu total dans le corps estimé entre 3 et 4 g. L'absorption quotidienne du fer est estimée à 1 à 2 mg par jour, impliquant un rôle majeur du recyclage et de la régulation des stocks de fer.

La ferroportine et l'hepcidine y sont incontournables (32). La ferroportine est responsable de la sortie du fer depuis les entérocytes duodénaux, les hépatocytes et les macrophages vers la circulation sanguine. En cas d'augmentation d'expression de l'hepcidine, la ferroportine est internalisée, et le fer reste donc séquestré dans les macrophages et les entérocytes. Avec la desquamation des entérocytes, cela participe à l'élimination du fer.

L'hepcidine augmente en cas de stocks élevés en fer, mais également en cas d'inflammation sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (21).

On distingue classiquement deux types de carence martiale : la carence martiale absolue (CMA) et la carence martiale fonctionnelle (CMF). La CMA est définie par des réserves en fer basses, soit par défaut d'apport (carence alimentaire, principalement), soit par excès de pertes, par des saignements par exemple. La CMF est caractérisée par un défaut d'utilisation des réserves en fer, par séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial. L'hepcidine joue un rôle majeur dans la CMF, puisque l'augmentation de son expression induite par les cytokines pro-inflammatoires mène à une séquestration du fer dans les hépatocytes, les entérocytes et les macrophages du système réticulo-endothélial.

Figure 1 : conséquences de l'inflammation sur le métabolisme du fer et sur l'érythropoïèse selon Cappellini et al. (21). Légende : *Fe*, fer ; *FPN*, ferroportine ; *TSAT*, *CST*.



III - Matériels et Méthodes

1) Type et lieu d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, monocentrique dans les services de chirurgie viscérale de l'Hôpital Claude Huriez et de chirurgie gynécologique de l'Hôpital Jeanne de Flandre (Centre Hospitalier Universitaire de Lille).

2) Critères et périodes d'inclusion

Nous avons étudié un échantillon de patients devant recevoir une chirurgie abdominale carcinologique majeure et ayant bénéficié d'un bilan martial préopératoire, comprenant un dosage de la ferritinémie et/ou du CST.

Cinq-cent-seize patients étaient inclus à différentes périodes :

- Patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique dans le service de chirurgie viscérale de l'Hôpital Claude Huriez entre le 7 Mai 2012 et le 15 Décembre 2016,
- Patients ayant bénéficié d'une chirurgie colo-rectale, gastrique, œsophagienne, pancréatique, hépatique ou uro-néphrologique à l'Hôpital Claude Huriez entre le 21 février 2013 et le 30 avril 2014,
- Patientes ayant bénéficié d'une chirurgie gynécologique (à l'exclusion de la chirurgie sénologique) entre le 17 Janvier 2018 et le 4 Février 2019,
- Patients ayant bénéficié d'une chirurgie colo-rectale, gastrique, œsophagienne, pancréatique, hépatique ou uro-néphrologique à l'Hôpital Huriez entre le 7 décembre 2020 et le 1^{er} février 2021.

3) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient mineur ou incapable majeur ;
- Femme enceinte ;
- Chirurgie non carcinologique (caractère malin de la tumeur non confirmé en anatomopathologie)
- Antécédent d'hémochromatose
- Ferritine et Coefficient de Saturation de la Transferrine manquants.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'une transfusion per- et/ou post-opératoire.

Le critère de jugement secondaire était la survenue de complications post-opératoires, définies par un score de Dindo-Clavien \geq I (Annexe 2).

5) Facteurs de risque de complications post-opératoires

Les facteurs de risque de complications post-opératoires recueillis étaient les suivants : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), le score ASA, le type de chirurgie, la créatininémie (comme marqueur d'une éventuelle insuffisance rénale chronique), le diabète (insulinodépendant ou non), l'hypertension artérielle (HTA), les antécédents cardiovasculaires (définis par un antécédent d'infarctus du myocarde, de cardiopathie ischémique, valvulaire ou rythmique, de fibrillation atriale), les antécédents respiratoires (définis par un antécédent de syndrome d'apnée obstructive

du sommeil, de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'asthme), la cirrhose, le tabagisme, la chimiothérapie préopératoire, la durée d'intervention et les pertes sanguines.

6) Facteurs de risque de transfusion

Les facteurs de risque de transfusion per et post-opératoires recueillis étaient les suivants : l'âge, le sexe, le score ASA, le type de chirurgie, la durée d'intervention, l'IMC, le taux de prothrombine (TP) préopératoire, la cirrhose et la quantité de saignements per-opératoire.

7) Autres données recueillies

Les autres données recueillies étaient : l'hémoglobine préopératoire, la ferritinémie préopératoire, le CST préopératoire, la C-Reactive Protein (CRP), les complications post-opératoires à 30 jours selon le score de Dindo-Clavien (Annexe 2), la survenue d'une transfusion pré-, per ou post-opératoire et le nombre de concentré de globules rouges (CGR) transfusé.

8) Mode de recueil des données

Les données de la consultation pré-anesthésique et de la surveillance per-opératoire ont été recueillies sur le logiciel Diane®. Les résultats biologiques des patients ont été recueillis sur le logiciel Cirus®. Les données post-opératoires ont été recueillies dans les courriers d'hospitalisation et les observations disponibles sur le logiciel Sillage®. Les données relatives à la transfusion ont été recueillies sur le logiciel E-traceline®.

9) Plan d'analyse des données

Afin d'atteindre notre objectif, le plan d'analyse de notre étude était le suivant :

- Analyse des facteurs de risque de complications post-opératoires et analyse des facteurs de risque de transfusion per et post-opératoire ;
- Si une ferritinémie basse est significativement associée à la survenue de complications post-opératoires et/ou de transfusion per et post-opératoires, définir les seuils en dessous desquels ces événements surviennent ;
- Si un CST bas est significativement associé à la survenue de complications post-opératoires et/ou de transfusion per et post-opératoires, définir les seuils en dessous desquels ces événements surviennent.

10) Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche des facteurs de risque de complication post-opératoire a été réalisée par un modèle de régression logistique. Les facteurs associés au seuil de 0.20 en analyses univariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée en utilisant des fonctions splines cubiques et afin de respecter cette hypothèse, une transformation logarithmique a été appliquée à la CRP. Les odds ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. La recherche des facteurs de risque de transfusion per-opératoire ou post-opératoire a été réalisée à l'aide des mêmes

méthodes que pour la recherche des facteurs de risque de complication post-opératoire.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

11) Considérations éthiques et réglementaires

Conformément à la loi française, l'étude a été déclarée et validée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données recueillies dans le cadre de ce projet de recherche ont été traitées conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données. Le traitement correspondant est enregistré auprès du délégué à la protection des données (Data Protection Officer = DPO) du Centre Hospitalier Universitaire de Lille sous la référence DEC1501.

IV - Résultats

1) Description des patients

Les caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée sont décrites dans le tableau 1.

L'âge moyen était de 61,9 ans, avec 63% d'hommes. L'IMC moyen était de 26,3kg/m². L'hémoglobiniémie préopératoire moyenne était de 13,4g/dL, la ferritiniémie médiane était de 127 µg/L et le CST médian était de 21%.

Il y avait une majorité de patients ASA 2 (60,9%) et les comorbidités les plus représentées étaient l'HTA (45,2%), le tabagisme actif (34,4%) et la chimiothérapie préopératoire (26,5%).

Concernant les caractéristiques chirurgicales, la chirurgie la plus représentée était la chirurgie hépatique (52,5%). Le temps opératoire moyen était de 277 minutes, les pertes sanguines médianes étaient de 400 mL.

Sept patients ont été transfusés en préopératoire, 64 en per-opératoire, et 110 patients ont été transfusés en post-opératoire.

Trois-cent-cinquante-trois patients ont présenté des complications post-opératoires définies par un score de Dindo-Clavien \geq I, soit 68,7% de la population totale, et 121 patients (23,5%) ont présenté des complications post-opératoires graves, définies par un score de Dindo-Clavien \geq IIIa.

Tableau 1 : Description des patients (n = 516 patients). Légende : *, effectif et pourcentage de la population totale ; †, moyenne ± écart-type ; ‡, médiane (Q1 ; Q3), complications graves définies par Dindo-Clavien ≥ IIIa ; toutes complications définies par Dindo-Clavien ≥ I.

Caractéristiques démographiques			
Âge (ans)	61,9	± 12,0	†
IMC (kg/m ²)	26,3	± 4,7	†
Hommes	325	63,0%	*
Femmes	191	37,0%	*
Paramètres biologiques			
Hémoglobine (g/dL)	13,4	± 1,8	†
Ferritine (µg/L)	127	(65,0 ; 295,0)	‡
CST (%)	21,0	(15,0 ; 29,0)	‡
Créatinine (µmol/L)	76	(61,9 ; 89,5)	‡
CRP (mg/L)	3,0	(1,0 ; 7,0)	‡
TP (%)	98,0	(89,0 ; 100,0)	‡
Score ASA			
ASA 1	80	15,5%	*
ASA 2	314	60,9%	*
ASA 3	120	23,3%	*
ASA 4	2	0,4%	*
Comorbidités			
Diabète	80	15,5%	*
HTA	233	45,2%	*
Antécédents cardiovasculaires	74	14,3%	*
Antécédents respiratoires	64	12,4%	*
Tabagisme actif	173	34,4%	*
Cirrhose	34	6,7%	*
Chimiothérapie préopératoire	136	26,5%	*
Type de chirurgie			
Hépatique	271	52,5%	*
Œso-gastrique	24	4,7%	*
Pancréatique	20	3,9%	*
Colorectale	39	7,6%	*
Grêlique	5	1,0%	*
Cytoréduction-CHIP	8	1,6%	*
Urologique	124	24,0%	*
Gynécologique	25	4,8%	*
Caractéristiques chirurgicales			
Temps opératoire (min)	277,2	± 131,9	†
Pertes sanguines	400,0	(200,0 ; 700,0)	‡
Transfusion			
Patients transfusés en préopératoire	7	1,4%	*
Patients transfusés en per-opératoire	64	12,4%	*
Patients transfusés en post-opératoire	110	21,4%	*
Complications post-opératoires			
Complications graves	121	23,5%	*
Toutes complications	353	68,7%	*

2) Facteurs de risque de complications post-opératoires

Le tableau 2 présente l'analyse univariée des facteurs de risque de complication post-opératoire.

En analyse univariée, les facteurs significativement associés aux complications post-opératoires sont l'âge, les scores ASA 3 et 4, l'hémoglobiniémie préopératoire, la CRP préopératoire, la transfusion pré- et per-opératoire, les antécédents respiratoires, la cirrhose, le tabagisme actif, la chimiothérapie préopératoire, les pertes sanguines et la durée opératoire. Les chirurgies urologique et colorectale étaient associées à moins de complications post-opératoires que la chirurgie hépatique, utilisée comme référence.

Tableau 2 : facteurs associés à la survenue de complications post-opératoires (définies par un score de Dindo-Clavien ≥ 1) en analyse univariée.

	Odds Ratio	p-value
Bilan martial		
Ferritine	1,19 (0,97 ; 1,47)	0,09
CST ([15 ;20%[vs $\geq 30\%$)	1,29 (0,73 ; 2,30)	0,38
Caractéristiques démographiques		
Âge	1,19 (1,02 ; 1,39)	0,03
Sexe féminin	1,12 (0,76 ; 1,66)	0,58
IMC	1,01 (0,83 ; 1,23)	0,91
Score ASA		
ASA 2 vs ASA 1	1,40 (0,85 ; 2,32)	0,19
ASA 3 et 4 vs ASA 1	2,87 (1,53 ; 5,39)	0,001
Hémoglobine préopératoire	0,29 (0,17 ; 0,47)	< 0,0001
CRP	1,72 (1,41 ; 2,09)	< 0,0001
Créatinine	0,96 (0,81 ; 1,14)	0,64
Transfusion pré- et per-opératoire	3,46 (1,67 ; 7,16)	0,0008
Comorbidités		
Diabète	1,24 (0,73 ; 2,11)	0,42
HTA	1,10 (0,76 ; 1,61)	0,61
Antécédents cardiovasculaires	1,18 (0,68 ; 2,03)	0,56
Antécédents respiratoires	1,92 (1,01 ; 3,65)	0,045
Cirrhose	2,80 (1,06 ; 7,37)	0,037
Tabagisme actif	2,28 (1,49 ; 3,51)	0,0002
Chimiothérapie préopératoire	1,89 (1,20 ; 2,99)	0,0064
Caractéristiques opératoires		
Durée opératoire (≥ 360 vs <180 min)	17,48 (7,83 ; 39,04)	<0,0001
Durée opératoire (180-240 vs < 180 min)	2,13 (1,24 ; 3,65)	0,006
Durée opératoire (240-360 vs < 180 min)	4,49 (2,73 ; 7,40)	<0,0001
Pertes sanguines	2,03 (1,52 ; 2,72)	<0,0001
Chirurgie œso-gastrique vs hépatique	1,19 (0,39 ; 3,62)	0,76
Chirurgie pancréatique et grêlique	0,51 (0,21 ; 1,23)	0,13
Chirurgie colorectale	0,41 (0,20 ; 0,84)	0,02
Chirurgie urologique	0,17 (0,11 ; 0,27)	<0,0001
Chirurgie gynécologique	0,30 (0,13 ; 0,70)	0,13

Le tableau 3 présente l'analyse multivariée des facteurs de complications post-opératoires, ajustée sur les facteurs de confusion retrouvés en analyse univariée, en utilisant le seuil de 0,20.

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés aux complications post-opératoires étaient l'hémoglobiniémie préopératoire, la durée opératoire et les pertes sanguines. Les chirurgies colorectale, urologique et gynécologique étaient significativement moins associées aux complications post-opératoires que la chirurgie utilisée comme référence, la chirurgie hépatique.

Tableau 3 : facteurs associés aux complications post-opératoires en analyse multivariée, ajustée sur les facteurs de confusion (au seuil de 0,20 en univarié)

	Odds Ratio	p-value
Bilan martial		
Ferritine	0,91 (0,72 ; 1,15)	0,42
Caractéristiques démographiques		
Âge	1,18 (0,97 ; 1,43)	0,10
Score ASA		
ASA 2	0,86 (0,46 ; 1,62)	0,64
ASA 3 et 4	1,05 (0,46 ; 2,38)	0,91
Hémoglobine préopératoire	0,42 (0,22 ; 0,81)	0,01
CRP	1,24 (0,98 ; 1,58)	0,07
Transfusion pré- et per-opératoire	0,99 (0,39 ; 2,50)	0,98
Comorbidités		
Antécédents respiratoires	1,91 (0,88 ; 4,16)	0,10
Cirrhose	0,96 (0,33 ; 2,80)	0,94
Tabagisme actif	1,42 (0,83 ; 2,44)	0,20
Chimiothérapie préopératoire	0,62 (0,35 ; 1,12)	0,12
Caractéristiques opératoires		
Durée opératoire ≥ 360 min	6,26 (2,44 ; 16,01)	0,0001
Durée opératoire 180-240 min	1,64 (0,89 ; 3,01)	0,11
Durée opératoire 240-360 min	2,25 (1,22 ; 4,18)	0,01
Pertes sanguines	1,50 (1,04 ; 2,15)	0,03
Chirurgie œso-gastrique	0,85 (0,25 ; 2,96)	0,80
Chirurgie pancréatique et grêlique	0,38 (0,13 ; 1,12)	0,08
Chirurgie colorectale	0,31 (0,13 ; 0,73)	0,008
Cytoréduction-CHIP	2,99 (0,10 ; 91,51)	0,53
Chirurgie urologique	0,23 (0,12 ; 0,43)	<0,0001
Chirurgie gynécologique	0,27 (0,10 ; 0,76)	0,01

Devant l'absence d'association retrouvée entre ferritine et CST et complications post-opératoires en analyse multivariée ajustée sur les facteurs de confusion, la recherche de seuils n'était pas réalisable.

3) Facteurs de risque de transfusion per- et post-opératoire

Le tableau 4 présente les facteurs associés à la transfusion per- et post-opératoire retrouvés en analyse univariée.

En analyse univariée, les facteurs significativement associés à la transfusion per et post-opératoire étaient l'hémoglobinémie préopératoire, la ferritinémie, le CST, le TP, l'âge, le sexe féminin, les scores ASA 3 et 4, les pertes sanguines et la chirurgie de cytoréduction+/- CHIP.

Tableau 4 : facteurs associés à la transfusion per- et post-opératoire en analyse univariée

	Odds Ratio (intervalle de confiance)	p-value
Paramètres biologiques		
Hémoglobine préopératoire	0,51 (0,44 ; 0,59)	<0,0001
Ferritine	1,36 (1,13 ; 1,64)	0,001
CST (15-20% vs ≥ 30%)	2,21 (1,17 ; 4,19)	0,02
TP	0,72 (0,59 ; 0,89)	0,002
Caractéristiques démographiques		
Âge	1,25 (1,05 ; 1,48)	0,01
Sexe féminin	2,01 (1,35 ; 2,98)	0,0006
IMC (<30 vs ≥ 30)	1,47 (0,93 ; 2,34)	0,10
Score ASA		
ASA 2 vs ASA 1	1,44 (0,76 ; 2,71)	0,26
ASA 3 et 4 vs ASA 1	3,62 (1,84 ; 7,14)	0,0002
Comorbidités		
Cirrhose	0,67 (0,29 ; 1,56)	0,36
Caractéristiques chirurgicales		
Pertes sanguines	2,87 (2,21 ; 3,73)	<0,0001
Oeso-gastrique vs hépatique	1,72 (0,72 ; 4,11)	0,22
Colo-rectale vs hépatique	1,44 (0,70 ; 2,95)	0,32
Cytoréduction CHIP vs hépatique	4,79 (1,12 ; 20,54)	0,04
Urologique vs hépatique	0,81 (0,49 ; 1,34)	0,41
Gynécologique vs hépatique	1,62 (0,68 ; 3,82)	0,28
Pancréatique et grêlique vs hépatique	1,18 (0,47 ; 2,97)	0,72

Le tableau 5 présente les facteurs associés à la transfusion per- et post-opératoire en analyse multivariée, ajustée sur les facteurs de confusion, au seuil de 0,20 en univarié.

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la transfusion per- et post-opératoire étaient l'hémoglobinémie préopératoire, le sexe féminin, les scores ASA 3 et 4 et les pertes sanguines.

Tableau 5 : facteurs associés à la transfusion per- et post-opératoire en analyse multivariée, ajustée sur les facteurs de confusion (au seuil de 0,20 en univarié)

	Odds Ratio (intervalle de confiance)	p-value
Paramètres biologiques		
Hémoglobine préopératoire	0,55 (0,45 ; 0,67)	<0,0001
Ferritine	1,27 (0,97 ; 1,65)	0,08
CST (15-20% vs ≥ 30%)	1,29 (0,54 ; 3,07)	0,57
TP	0,89 (0,70 ; 1,12)	0,32
Caractéristiques démographiques		
Âge	1,16 (0,90 ; 1,48)	0,25
Sexe féminin	2,46 (1,31 ; 4,61)	0,005
IMC (≥ 30 vs <30)	0,91 (0,47 ; 1,75)	0,77
Score ASA		
ASA 2 vs ASA 1	1,34 (0,57 ; 3,16)	0,51
ASA 3 et 4 vs ASA 1	3,24 (1,22 ; 8,61)	0,02
Caractéristiques opératoires		
Pertes sanguines	4,03 (2,86 ; 5,67)	<0,0001
Œso-gastrique vs hépatique	2,66 (0,85 ; 8,31)	0,77
Colo-rectale vs hépatique	1,28 (0,47 ; 3,54)	0,63
Cytoréduction CHIP vs hépatique	1,73 (0,24 ; 12,41)	0,59
Urologique vs hépatique	1,13 (0,55 ; 1,32)	0,74
Gynécologique vs hépatique	1,04 (0,32 ; 3,39)	0,95
Pancréatique et grêlique vs hépatique	1,22 (0,39 ; 3,76)	0,74

Devant l'absence d'association entre la ferritine et le CST et la transfusion pré- et post-opératoire en analyse multivariée ajustée sur les facteurs de confusion, la recherche de seuils n'a pas été réalisée.

V - Discussion

1) Principaux résultats

Notre étude ne retrouve pas les marqueurs habituels de carence martiale - ferritine et CST- comme facteurs de risque indépendants de transfusion ou de complications post-opératoires. Ces résultats sont discordants avec d'autres études sur le sujet, comme les études de Rössler (25) et *al.* ou Piednoir (23) et *al.* qui retrouvaient plus de complications post-opératoires, plus de transfusion et des durées de séjour allongées en cas de carence martiale en chirurgie cardiaque, ou encore de Harju et *al.*(26) qui retrouvaient plus de complications infectieuses et des hospitalisations plus longues en chirurgie abdominale en cas de carence martiale.

La carence martiale est un facteur de risque d'anémie (27,28). L'anémie est un facteur indépendant de morbi-mortalité (11,16). Il est donc justifié de s'interroger sur le rôle de la carence martiale dans la survenue de complications post-opératoires ou de transfusion, et par extension, sur l'intérêt de la supplémentation martiale en cas de carence martiale non associée à l'anémie.

2) Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, avec le risque de biais de sélection inhérent à ce type d'études, ainsi que le risque de biais de confusion avec un facteur de risque tiers que nous n'avons pas évalué, comme le statut nutritionnel préopératoire par exemple.

Deuxièmement, dans cette étude, puisque nous nous intéressions à l'impact de la carence martiale sur le risque de complications post-opératoires et de transfusion, nous avons exclu les patients qui n'avaient pas bénéficié d'un bilan martial

préopératoire, ce qui représente un biais de sélection important. En effet, ces patients ont pu bénéficier d'un bilan martial suite à l'évaluation anesthésique et devant des facteurs de risque de carence martiale. Ces patients peuvent présenter des risques de transfusion et de complications différents de la population générale.

De plus, la population est constituée de patients inclus lors de 4 périodes différentes, entre 2012 et 2021, pouvant être responsable d'une évolution des pratiques cliniques au cours du temps. Bien qu'il n'existe pas de recommandation concernant le dépistage de la carence martiale dans cette population, l'établissement de PBM dans d'autres populations induit une sensibilisation des médecins à ce sujet (28–30,33–35). Il a donc probablement existé au fil du temps un changement de pratiques entre les différentes populations, avec des équipes chirurgicales et anesthésiques de plus en plus sensibilisées à l'intérêt du dépistage de la carence martiale. Les patients inclus plus récemment ont pu avoir un dépistage de la carence martiale de façon plus systématique, ce qui peut induire un risque de complication différent entre nos populations.

Il existe peu de données manquantes dans notre travail. Toutefois, il convient de noter que le TP manque chez 195 patients.

3) Points forts de l'étude

Dans la littérature scientifique, nous avons pu retrouver les facteurs suivants associés aux complications post-opératoires et applicables à la chirurgie abdominale carcinologique : le score ASA, l'âge, l'IMC, l'hémoglobinémie préopératoire, la présence de signes fonctionnels respiratoires, la présence d'une ascite, le diabète, l'hypertension artérielle, les antécédents cardiovasculaires, un antécédent de BPCO

ou encore la présence d'une insuffisance rénale aiguë (36–41). Certains auteurs retiennent d'autres paramètres comme la corticothérapie chronique ou la dialyse, mais qui ne pouvaient pas être analysés dans notre population en raison de leur faible prévalence.

Concernant les facteurs prédictifs de transfusion péri-opératoire, les paramètres les plus souvent retrouvés et pertinents pour notre population étaient l'hémoglobinémie, l'âge, la durée opératoire, le sexe masculin, la créatininémie préopératoire, l'IMC et le score ASA (42–52).

Les facteurs de risque de complications ou de transfusion péri-opératoires retrouvés dans notre population sont cohérents avec les données de la littérature, ce qui est en faveur de la validité externe de notre étude.

4) Complications post-opératoires

Nous avons décidé d'articuler notre étude autour de la survenue de complications, définies ici par un score de Dindo-Clavien supérieur ou égal à I.

En effet, dans l'article de Dindo et *al.* (53), la gravité des complications selon leur classification était corrélée à l'allongement de la durée de séjour. Cependant, même les complications non graves, de grade I, sont probablement associées à une augmentation de la durée de séjour et donc des coûts associés.

Il nous semblait donc légitime d'étudier l'existence de seuils de carence martiale associés à toutes les complications post-opératoires, y compris les complications non graves, pouvant paraître moins importantes aux praticiens, mais toutefois associées à

une altération de la qualité de vie des patients, et également éventuellement responsables de coûts supplémentaires.

5) Intérêt de la supplémentation martiale ?

En 2020, l'étude PREVENTT a comparé le risque de transfusion et de mortalité d'une population bénéficiant en préopératoire d'une injection unique de FERINJECT® ou de placebo (54). On peut noter que l'étude incluait des patients devant bénéficier d'une chirurgie abdominale majeure programmée et qu'ils étaient ensuite stratifiés sur le taux de ferritine, le Coefficient de Saturation de la Transferrine et sur l'hémoglobinémie. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative pour le taux de transfusion ou de mortalité, y compris dans les sous-groupes anémiques ou carencés en fer.

Pour les auteurs, la carence martiale représenterait un marqueur de comorbidité, ce qui expliquerait le taux de complications plus important, et le faible intérêt à leurs yeux de la supplémentation martiale dans ce contexte.

Spahn et *al.* se sont intéressés aux effets d'une supplémentation par fer intraveineux, analogues de l'EPO et supplémentation vitaminique administrés la veille d'une intervention de chirurgie cardiaque chez des patients anémiques ou ayant une carence martiale isolée sans anémie (55). L'utilisation de leur traitement combiné permettait la réduction du nombre de CGR transfusés lors des sept premiers jours post-opératoires.

Toutefois, leur étude présentait plusieurs limites : il s'agissait d'une étude monocentrique, avec un délai d'intervention très court avant la chirurgie, évaluant un

traitement comprenant du fer, une supplémentation en vitamine B9 et B12 et des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et montrant un effet, certes significatif, mais semblant cliniquement modeste. Du fait du faible délai, on peut se demander si un intervalle plus important entre la supplémentation et la chirurgie ne serait pas bénéfique. Finalement, du fait des thérapeutiques combinées, il n'était pas possible de conclure sur le rôle propre de la supplémentation martiale.

En 2019, la Cochrane a publié une méta-analyse concernant le rôle du fer intraveineux chez les patients non anémiques ayant une carence martiale (56). Les auteurs ont inclus 11 études, rassemblant un total de 1074 patients. Les auteurs observaient une augmentation de l'hémoglobinémie, une amélioration de la qualité de vie ou encore une augmentation de la ferritinémie.

Toutefois, les populations de patients inclus étaient très hétérogènes, avec des insuffisants cardiaques, des patients atteints du syndrome des jambes sans repos ou encore des athlètes. Le risque de biais des études d'intérêt était considéré comme important et les auteurs notaient une hétérogénéité statistique ou méthodologique modérée à importante. Finalement, la méta-analyse n'avait pas assez de puissance pour démontrer des différences significatives.

Les auteurs de cette méta-analyse concluaient sur l'absence de preuve actuelle de l'intérêt de la supplémentation martiale chez les patients non anémiques carencés en fer et sur le besoin de mieux définir les paramètres biologiques de la carence martiale. De plus, la population était principalement composée de patients « médicaux », très différents de notre population chirurgicale.

6) Balance bénéfice-risque de la supplémentation martiale intra-veineuse

La supplémentation martiale intra-veineuse, que ce soit par carboxymaltose ferrique (FERINJECT®), par saccharose ferrique (VENOFER®) ou autres, présente des risques d'effets indésirables, potentiellement sévères. Ils comprennent le tatouage en cas d'extravasation, le syndrome myalgie-arthralgies, la surcharge en fer, le risque infectieux, ainsi que les réactions anaphylactiques, pouvant être sévères et conduire au décès. Bailie et *al.* se sont intéressés à l'incidence des réactions d'hypersensibilité de trois spécialités de fer intraveineux entre 1997 et 2002 (57). Concernant le saccharose ferrique, il existait un taux de 4,2 réactions d'hypersensibilité par million de dose utilisée, sans réaction conduisant au décès. Des doutes existaient initialement concernant leur sécurité, mais l'expérience de leur utilisation et les données de la littérature montrent des effets indésirables majoritairement bénins, avec un risque d'effets indésirables sévères très faible, et un risque de mortalité quasiment nul (58–63).

La supplémentation intra-veineuse a aussi montré son efficacité et sa sécurité d'utilisation dans les pathologies médicales. En obstétrique, le fer intra-veineux est utilisé pour la prise en charge de l'anémie gravidique (64–66) et du post-partum (35,67,68). On retrouve également des indications de supplémentation martiale parentérale pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (69) ou dans les cas de carence martiale chez les patients insuffisants cardiaques chroniques (70,71).

En chirurgie non carcinologique, on retrouve également de nombreuses indications, particulièrement en chirurgie cardiaque (55), en chirurgie orthopédique (72,73) et en chirurgie abdominale majeure (74–76).

Finalement, en contexte carcinologique, le fer intraveineux a déjà été longuement étudié. En oncologie médicale, son utilisation fait déjà l'objet de recommandations (28), et les méta-analyses sont rassurantes au sujet de son utilisation (77–80).

Du fait de la longue expérience de la supplémentation martiale intra-veineuse, de son innocuité dans des populations différentes, que ce soit en pédiatrie, en obstétrique, chez les patients insuffisants rénaux terminaux hémodialysés, ou encore en oncologie, il nous semble tout-à-fait envisageable de généraliser leur utilisation en préopératoire de chirurgie carcinologique en cas de carence martiale, qu'elle soit ou non associée à une anémie.

7) De l'intérêt de limiter la transfusion sanguine

Les produits sanguins labiles sont couramment utilisés, avec environ 85 millions de culots globulaires transfusés chaque année dans le monde (81). Elles restent néanmoins des ressources limitées et précieuses, comme le prouvent les difficultés d'approvisionnement que connaît régulièrement l'Etablissement Français du Sang. Ces difficultés risquent par ailleurs de s'aggraver du fait du vieillissement de la population, puisque les patients de plus de 70 ans ne peuvent plus donner leur sang, mais présentent une consommation de culots de globules rouges huit fois plus importante que la population des 20-40 ans (82). De plus, les produits sanguins restent des produits onéreux, dont le prix reste largement sous-estimé, comme le montre l'étude de Shander et *al.* qui observe un coût total supérieur de 3,2 à 4,8 fois au prix d'acquisition, en prenant en compte les examens pré-transfusionnels, la délivrance et la surveillance (83).

La transfusion reste associée à un risque de complications de plusieurs ordres. On retient classiquement le risque de transmission de virus (VHB, VHC, VIH...) ou de bactéries, le risque d'incompatibilité et de réaction hémolytique, de réaction du greffon contre l'hôte, de *transfusion-related acute lung injury*, de *transfusion-related acute cardiac overload* (84).

8) Des parcours de soins ambulatoires ?

Au CHU de Lille, plusieurs services ont déjà une expérience importante autour du Patient Blood Management. Par exemple, la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre possède déjà des protocoles de service incluant un dépistage systématique de la carence martiale en cas d'anémie gravidique. En cas d'anémie modérée à sévère (hémoglobine < 10 g/dL) et en fonction du terme, la supplémentation martiale peut se faire en première intention par voie intra-veineuse. Il existe déjà des cures de fer en hospitalisation de jour, avec une supplémentation pouvant être organisée et réalisée le jour même, encadrée et sécurisée par une équipe de sage-femmes, de gynéco-obstétriciens et d'anesthésistes-réanimateurs ayant l'habitude de cette pratique.

L'expérience de Jeanne de Flandre montre qu'il est tout-à-fait envisageable d'organiser ces parcours de soins en garantissant qualité et sécurité, et permettant d'assurer une supplémentation en préopératoire, même avec une découverte de la carence martiale très rapprochée de la date d'intervention.

9) Un nouveau marqueur d'intérêt : l'hepcidine

L'hepcidine a un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hyperferritinémie et des anomalies du métabolisme du fer liées à l'inflammation. Son intérêt en pratique clinique fait l'objet d'études depuis une dizaine d'années.

Litton et *al.* ont ainsi suggéré que des taux bas d'hepcidine plasmatique prédisaient l'efficacité de la supplémentation intra-veineuse sur la diminution des besoins transfusionnels chez des patients anémiques en soins critiques (85).

De la même manière, Theurl et *al.* ont démontré chez le rat l'intérêt du blocage pharmacologique de l'hepcidine pour le traitement de l'anémie secondaire à l'inflammation (86), toutefois cela n'a pas encore fait l'objet d'étude chez l'Homme.

Il serait donc pertinent de réaliser une étude évaluant une éventuelle corrélation entre les taux d'hepcidine et la survenue de complications post-opératoires et de transfusion per- et post-opératoire, en contexte de chirurgie carcinologique.

VI – Conclusion

Pour conclure, nous ne retrouvons pas d'association entre les marqueurs usuels de carence martiale -la ferritine et le CST- et la survenue de complications post-opératoires ou de transfusion per et post-opératoire dans notre population de chirurgie abdominale majeure en contexte carcinologique.

Suite à cette étude, il était impossible de proposer une nouvelle définition de la carence martiale dans notre population de chirurgie carcinologique.

Les données de la littérature ne permettant pas de conclure quant à l'intérêt de la supplémentation en fer en cas de carence martiale sans anémie associée, il nous paraît intéressant de développer un essai randomisé contrôlé comparant les complications post-opératoires et/ou la transfusion péri-opératoire chez des patients ayant une carence martiale, sans anémie associée, devant bénéficier d'une chirurgie carcinologique majeure recevant un placebo ou une supplémentation intra-veineuse en fer.

Annexes

Annexe 1 : The ASA Physical Status Classification System - Score ASA

ASA grade

- I Normal healthy patient
- II Patient with mild systemic disease
- III Patient with severe systemic disease
- IV Patient with severe systemic disease that is constant threat to life
- V Moribund patient who is not expected to survive without the operation
- VI Declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes

Annexe 2 : Score de Dindo-Clavien (53)

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoid bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Références bibliographiques

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 30 janv 2014;123(5):615-24.
2. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. oct 2004;40(15):2293-306.
3. Weiss G. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;13.
4. Ganz T. Anemia of Inflammation. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 19 sept 2019;381(12):1148-57.
5. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Cho HJ, Keefer LK, Nathan CF, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest*. 1 août 1995;96(2):1085-92.
6. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon γ Downregulates Stem Cell Factor and Erythropoietin Receptors But Not Insulin-Like Growth Factor-I Receptors in Human Erythroid Colony-Forming Cells. *Blood*. 15 sept 1997;90(6):2244-52.
7. Jelkmann W. Proinflammatory Cytokines Lowering Erythropoietin Production. *J Interferon Cytokine Res*. août 1998;18(8):555-9.
8. Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am J Hematol*. juin 2006;81(6):432-8.
9. Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. 1 sept 2011;118(9):2578-88.
10. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative Hematocrit Levels and Postoperative Outcomes in Older Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 13 juin 2007;Vol 297(No. 22):8.
11. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liembruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus [Internet]*. 2015 [cité 26 août 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.2450/2015.0014-15>
12. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *The Lancet*. oct 1996;348(9034):1055-60.

13. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients*: Pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. sept 2011;66(9):812-8.
14. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does Preoperative Anemia Adversely Affect Colon and Rectal Surgery Outcomes? *J Am Coll Surg*. févr 2011;212(2):187-94.
15. Saager L, Turan A, Reynolds LF, Dalton JE, Mascha EJ, Kurz A. The Association Between Preoperative Anemia and 30-Day Mortality and Morbidity in Noncardiac Surgical Patients. *Anesth Analg*. oct 2013;117(4):909-15.
16. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 9 sept 2015;102(11):1314-24.
17. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1 août 2010;31(15):1872-80.
18. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. sept 2011;58(12):1241-51.
19. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. avr 2013;165(4):575-582.e3.
20. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. sept 2004;20(9):1501-10.
21. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management: CAPPELLINI et al. *Am J Hematol*. oct 2017;92(10):1068-78.
22. Agarwal R. Nonhematological Benefits of Iron. *Am J Nephrol*. 2007;27(6):565-71.
23. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. nov 2011;28(11):796-801.
24. Hubert M, Gaudriot B, Biedermann S, Gouezec H, Sylvestre E, Bouzille G, et al. Impact of Preoperative Iron Deficiency on Blood Transfusion in Elective Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. août 2019;33(8):2141-50.
25. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth*. janv 2020;124(1):25-34.

26. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parenter Enter Nutr.* mai 1988;12(3):282-5.
27. Wilson MJ, Dekker JWT, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginga JJ. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis.* nov 2017;32(11):1617-24.
28. Apro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* oct 2018;29:iv96-110.
29. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* févr 2017;72(2):233-47.
30. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 12 mars 2019;321(10):983.
31. Capdevila X, avec la participation de la SFAR, GRACE, SFCTLV, SBC, SFVTT, GNPSOFCOT. Livre blanc du Patient Blood Management - Gestion personnalisée du capital sanguin en chirurgie programmée. 2018.
32. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 28 avr 2011;117(17):4425-33.
33. Becker PS, Griffiths EA, Alwan, L, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors. Version 2.2020. Accessed May 1, 2020. To view the most recent version, visit NCCN.org.
34. Algorithme de prise en charge de la carence martiale et de l'anémie ferriprive chez les patients insuffisants rénaux chroniques ; SFNDT 2020.
35. HAS - Gestion du capital sanguin en pré, per et postopératoire et en obstétrique - juillet 2022.
36. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.
37. Sutton R, Bann S, Brooks M, Sarin S. The surgical risk scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit. *Br J Surg.* 5 nov 2002;89(6):763-8.
38. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. *Br J Surg.* 13 janv 2003;85(9):1217-20.
39. Klotz HP, Candinas D, Platz A, Horvath A, Dindo D, Schlumpf R, et al. Preoperative risk assessment in elective general surgery. *Br J Surg.* 12 déc 2005;83(12):1788-91.

40. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 6 déc 2005;78(3):355-60.
41. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg.* nov 2013;217(5):833-842e3.
42. Benoist S, Panis Y, Pannegeon V, Alves A, Valleur P. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery.* avr 2001;129(4):433-9.
43. Zheng F, Cammisa FP, Sandhu HS, Girardi FP, Khan SN. Factors Predicting Hospital Stay, Operative Time, Blood Loss, and Transfusion in Patients Undergoing Revision Posterior Lumbar Spine Decompression, Fusion, and Segmental Instrumentation: *Spine.* avr 2002;27(8):818-24.
44. Pulitanò C, Arru M, Bellio L, Rossini S, Ferla G, Aldrighetti L. A risk score for predicting perioperative blood transfusion in liver surgery. *Br J Surg.* 15 juin 2007;94(7):860-5.
45. Kim J, Konyalian V, Huynh R, Mittal R, Stamos M, Kumar R. Identification of predictive factors for perioperative blood transfusion in colorectal resection patients. *Int J Colorectal Dis.* déc 2007;22(12):1493-7.
46. Halabi WJ, Jafari MD, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, et al. Blood transfusions in colorectal cancer surgery: incidence, outcomes, and predictive factors: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg.* déc 2013;206(6):1024-33.
47. Carabini LM, Zeeni C, Moreland NC, Gould RW, Avram MJ, Hemmer LB, et al. Development and Validation of a Generalizable Model for Predicting Major Transfusion During Spine Fusion Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* juill 2014;26(3):205-15.
48. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Mukaddirov M, Al-Sabti H. Transfusion indication predictive score: a proposed risk stratification score for perioperative red blood cell transfusion in cardiac surgery. *Vox Sang.* oct 2014;107(3):269-75.
49. Lucas DJ, Schexneider KI, Weiss M, Wolfgang CL, Frank SM, Hirose K, et al. Trends and Risk Factors for Transfusion in Hepatopancreatobiliary Surgery. *J Gastrointest Surg.* avr 2014;18(4):719-28.
50. Abu-Ghanem Y, Mahajna H, Ghinea R, White I, Inbar R, Avital S. Predictive factors for perioperative blood transfusions in laparoscopic colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* juin 2014;29(6):723-8.
51. Goudie R, Sterne JAC, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery. *Br J Anaesth.* mai 2015;114(5):757-66.

52. Kim Y, Bagante F, Gani F, Ejaz A, Xu L, Wasey JO, et al. Nomogram to predict perioperative blood transfusion for hepatopancreaticobiliary and colorectal surgery. *Br J Surg*. 18 juill 2016;103(9):1173-83.
53. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. août 2004;240(2):205-13.
54. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abeyasiri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. oct 2020;396(10259):1353-61.
55. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. juin 2019;393(10187):2201-12.
56. Miles LF, Litton E, Imberger G, Story D. Intravenous iron therapy for non-anaemic, iron-deficient adults. *Cochrane Injuries Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 20 déc 2019 [cité 21 août 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013084.pub2>
57. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2005;20(7):1443-9.
58. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, Charytan C, Pennell JP, Reed J, et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int*. sept 2004;66(3):1193-8.
59. Critchley J, Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med*. mars 2007;9(1):8-36.
60. Hayat A. Safety Issues With Intravenous Iron Products in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 1 déc 2008;6(3-4):93-102.
61. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The Safety of Intravenous Iron Preparations. *Mayo Clin Proc*. janv 2015;90(1):12-23.
62. Yen CL, Lin YS, Lu YA, Lee HF, Lee CC, Tung YC, et al. Intravenous iron supplementation does not increase infectious disease risk in hemodialysis patients: a nationwide cohort-based case-crossover study. *BMC Nephrol*. déc 2019;20(1):327.
63. Mulder MB, Hoek HL, Birnie E, Tilburg AJP, Westerman EM. Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer[®]) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject[®]). A single center, cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2019;85(2):385-92.

64. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy: Pregnancy iron deficiency anaemia. *J Intern Med.* 19 mai 2010;268(3):286-95.
65. Bencaiova G, von Mandach U, Zimmermann R. Iron prophylaxis in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2009;144(2):135-9.
66. Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L, Sabol BA, Stoll C, Cooke E, et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* avr 2019;39(4):519-32.
67. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2006;113(11):1248-52.
68. Sultan P, Bampoe S, Shah R, Guo N, Estes J, Stave C, et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2019;221(1):19-29.e3.
69. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* janv 2016;95(2):e2308.
70. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *J Am Coll Cardiol.* janv 2008;51(2):103-12.
71. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* avr 2012;14(4):423-9.
72. García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med.* oct 2006;16(5):335-41.
73. Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lázaro PS, Benítez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial: IV IRON IN HIP FRACTURE SURGERY. *Transfusion (Paris).* janv 2011;51(1):97-104.
74. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* juill 2016;264(1):41-6.

75. Tiglis M, Cobilinschi C, Elena Mirea L, Emil Băetu A, Peride I, Paul Neagu T, et al. The Importance of Iron Administration in Correcting Anaemia after Major Surgery. *J Crit Care Med.* 1 juill 2021;7(3):184-91.
76. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG, Carroll LJ. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* déc 2021;10(1):36.
77. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* août 2012;23(8):1954-62.
78. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* janv 2013;52(1):18-29.
79. Ludwig H, Evsatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr.* déc 2015;127(23-24):907-19.
80. Buchrits S, Itzhaki O, Avni T, Raanani P, Gafter-Gvili A. Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 18 juill 2022;11(14):4156.
81. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*. *Ann Intern Med.* 27 mars 2012;Volume 157(Number 1):12.
82. Ali A, Auvinen MK, Rautonen J. BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION: The aging population poses a global challenge for blood services: AGING POPULATION AND BLOOD USAGE. *Transfusion (Paris).* 13 nov 2009;50(3):584-8.
83. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion (Paris).* avr 2010;50(4):753-65.
84. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 1 oct 2008;112(7):2617-26.
85. on behalf of the IRONMAN Study investigators, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Litton E, Baker S, Erber W, Farmer S, et al. Hepcidin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: a nested cohort study. *J Intensive Care.* déc 2018;6(1):60.
86. Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, Nairz M, Theurl M, Willenbacher W, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood.* 3 nov 2011;118(18):4977-84.

AUTEUR : Nom : Lellinger

Prénom : Erwan

Date de soutenance : le 22 novembre 2022

Titre de la thèse : En contexte de chirurgie abdominale carcinologique majeure, est-il possible de déterminer des seuils de ferritine et de coefficient de saturation de la transferrine associés à la survenue de transfusion et de complications post-opératoires ?

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Anesthésie – Réanimation et Médecine Péri-opératoire

DES + FST/option : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : anémie, carence martiale, chirurgie carcinologique majeure, morbidité péri-opératoire, Patient Blood Management, transfusion péri-opératoire.

Objectif : L'anémie ferriprive est associée à un risque accru de complications post-opératoires et de transfusion péri-opératoire. La carence martiale (CM) sans anémie concomitante semble également associée à plus de complications et de transfusion. Toutefois, en chirurgie carcinologique, la CM « isolée » est plus difficile à diagnostiquer du fait des anomalies du métabolisme du fer liées à l'inflammation. L'objectif de notre étude était de déterminer si la ferritine et/ou le coefficient de saturation de la transferrine (CST) sont des facteurs de risque de complications post-opératoires et/ou de transfusion péri-opératoire chez les patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique abdominale majeure afin de proposer une nouvelle définition de la CM dans cette population.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique (service de chirurgie digestive de l'Hôpital Huriez et service de chirurgie gynécologique de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille). Cinq-cent-seize patients inclus entre 2012 et 2021, ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique majeure (urologique, hépatique, oeso-gastrique, pancréatique, colo-rectale, cytoréduction-CHIP ou gynécologique).

Résultats : Concernant les complications post-opératoires, les facteurs associés retrouvés en analyse multivariée sont l'hémoglobine préopératoire, la durée d'intervention et les pertes sanguines.

Concernant la transfusion per- et post-opératoire, les facteurs associés retrouvés en analyse multivariée sont l'hémoglobine préopératoire, le sexe féminin, les scores ASA 3 et 4 et les pertes sanguines.

En analyse multivariée, la ferritine et le CST n'étaient pas associées à la survenue de complication post-opératoire ni à la transfusion per et post-opératoire.

Conclusion : Au vu de cette étude, il n'est pas possible de définir des seuils de CM applicables à cette population.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Monsieur le Docteur Maxence HUREAU

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophia VOEDTS